

特許庁長官印

① 日本国特許庁  
公開特許公報

① 特開昭 51-125228

② 公開日 昭51. (1976) 11 1

③ 特願昭 50-117347

④ 出願日 昭50. (1975) 9. 30

審査請求 未請求 (金27頁)

特許庁長官 斎藤 英雄 殿

1. 発明の名称  
カブア・セゾノカ  
ジアルール化合物の製造方法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 2

3. 発明者

住所 フランス国75011 パリ アベニュー ド  
レブリタ76

氏名 ビクトル・ラフォン

4. 特許出願人

住所 フランス国91700 ヴォン・アルフォー  
リュ ジョルジュ・メザリ

名称 フラボトリアル・エル・ラフォン

代表者 ルイ・ラフォン

国 フランス国

5. 代理人

〒100 東京都千代田区有楽町3丁目2番4号

青山ビルディング7階 電話 (03) 2241 81 (代) 2241 82

(565) 氏名 伊藤 士 杉 村 院 秀 郎

50 117347

行内整理番号	6771 43	7306 44
	7248 43	7306 44
	6664 43	7169 44
	6771 43	6855 44
		7043 44

⑤ 日本分類

16 C43/  
16 C47  
16 C7  
16 C72  
16 E462  
16 E431.1  
16 E451.1  
16 E462  
30 G124.221  
30 G124.31  
30 G126.1

⑥ Int. Cl<sup>2</sup>

C07C 67/26  
C07C 67/47  
C07C 43/20  
C07C 73/06  
C07C 103/178  
C07C 123/00  
C07C 149/36  
C07C 149/40

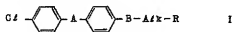
最良実施例

明 細 書

1. 発明の名称 ジアルール化合物の製造方法

2. 特許請求の範囲

1. 次の一般式



(式中のA及びBの一方はO, S, SO又はSO<sub>2</sub>

を示し他方はOを示し、A'kは直鎖又は分枝

鎖状のO<sub>1</sub>~O<sub>4</sub>炭化水素基、RはCOOH、エ

ステル化したCOOH基、カルボキシルアミド基、

OH、O-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NHR<sub>1</sub>、NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、NHZOH、

NHZN<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、C(=NH)NH<sub>2</sub>、C(=NH)NHOH又は2-<sup>4</sup>

-イミダゾリルを示し、Zは直鎖又は分枝

鎖状のO<sub>2</sub>~O<sub>4</sub>炭化水素基を示し、R<sub>1</sub>及び

R<sub>2</sub>は夫々O<sub>1</sub>~O<sub>3</sub>低級アルキル基を示し又は

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は両者が結合している酸素原子と

共に5~7員のN-複素環基(これは置換さ

れているものであつても良く、第2のヘテロ

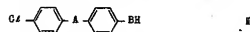
原子を有するものであつても良い)を示す

て表わされる酸素及び硫黄を含むジアル

ル化合物及びその酸付加塩(Rが塩基性基の

場合)又はその塩基付加塩(RがCOOHの物

合)を製造するにあたり、次の一般式



(式中のA及びBは前述したと同じものを示

す)て表わされるジフェニル誘導体を、次の

一般式



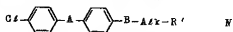
(式中のHnLはハロゲンを示し、A'kは前述

したと同じものを示し、R'はCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、OH、NH<sub>2</sub>

NHR<sub>1</sub>、NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、NHZN<sub>1</sub>R<sub>2</sub>又はCNを示す)て

表わされるハロゲン化合物と反応させて、次

の一般式



(式中のA、B、A'k及びR'は前述したと同じ

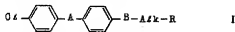
ものを示す)て表わされる化合物を製造し、

所要に応じ、(a)IV式でR'がCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>であるカ

ルボキシレートに相当する酸(RがCOOH)に

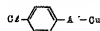
加水分解し、次いでこの酸を必要に応じてアミド又は他のエステルに転化する段階、(b) N 式の R' が OH であるアルコールをメタンスルホニルクロリドとの反応により相応するメシレート (R が  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ) に転化する段階又は (c) N 式で R' が CN であるシアノ化物をアルコールの存在下で  $\text{NH}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  又は  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{OH}$  と反応させて R が  $\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{NH})\text{NHOH}$  又は 2- $d^2$ -イミダゾリニルであるアミジン化合物を製造する段階で処理することと特徴とするジアリール化合物の製造方法。

## 2. 次の一般式

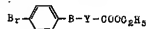


(式中の A 及び B の一方は O, S, SO 又は  $\text{SO}_2$  を示し他方は Q を示し、Alk は直鎖又は分枝鎖状の  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  炭化水素基、R は  $\text{COOH}$ 、エステル化した  $\text{COOH}$  基、カルボキシルアミド基、OH、 $\text{O}-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}_1$ ,  $\text{NR}_1\text{R}_2$ ,  $\text{NHNH}_2$ ,  $\text{NHNHNR}_1\text{R}_2$ ,  $\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{NH})\text{NHOH}$  又は 2-

$d^2$ -イミダゾリニルを示し、Z は直鎖又は分枝鎖状の  $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  炭化水素基を示し、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は夫々  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  低級アルキル基を示し又は  $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は両者が結合している窒素原子と共に 5-7 員の N-複素環基 (これは置換されているものであつても良く、第 2 のヘテロ原子を有するものであつても良い) を示す) で表わされる酸素及び硫黄を含有するジアリール化合物及びその置換付加塩 (R が塩基性基の場合) 又はその塩基付加塩 (R が  $\text{COOH}$  の場合) を製造するにあたり、次の一般式



(式中の A' は O 又は S を示す) で表わされる銅塩を、次の一般式



(式中の B は O を示し又は B は A が O の場合には S を示し、Y は  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$  又は  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$  を示す) で表わされる臭素化合物と反応させ

## て、次の一般式



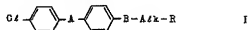
(式中の A', B, Y は前述したと同じものを示す) で表わされるエステルを得、このエステルを加水分解して相応する酸を得、次いで必要ならば、前記酸を相応するアルコールに還元しこのアルコールを  $\text{H}_2\text{SO}_4$  との反応によりメシレートに転化し又は転化しない段階と、前記酸をエステル化してエステルを得る段階と、前記酸をアミド化してアミドを得このアミドをアミンに還元し又は還元しない段階と、スルフィド原子を  $\text{H}_2\text{O}_2$  を用いてスルフィニル基又はスルホニル基に転化する段階との F 段階の何れか / 段階又は少なくとも 2 段階以上の段階を行なうことを特徴とするジアリール化合物の製造方法。

## 本発明の詳細な説明

本発明はイオウ及び酸素を含有するジアリール化合物及びその製造方法並びにその治療上の利

用に関するものである。

## 本発明は次の一般式



(式中の A 及び B の一方は O, S, SO 又は  $\text{SO}_2$  を示し、他方は Q を示し、Alk は直鎖又は分枝鎖状の  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  炭化水素基を示し、R は  $\text{COOH}$ 、エステル化した  $\text{COOH}$  基、カルボキシルアミド基、OH、 $\text{O}-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}_1$ ,  $\text{NR}_1\text{R}_2$ ,  $\text{NHNH}_2$ ,  $\text{NHNHNR}_1\text{R}_2$ ,  $\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{NH})\text{NHOH}$  又は 2- $d^2$ -イミダゾリニル基を示し、Z は直鎖又は分枝鎖状の  $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  炭化水素基を示し、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は夫々  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  低級アルキル基を示すか或いは両者が結合している窒素原子と共に 5-7 員の N-複素環基 (これは例えば O 又は N の如き第 2 のヘテロ原子を有することができ、また置換したものであつても良い) を示す) で表わされるイオウ及び酸素を含有するジアリール化合物を提供し、R が  $\text{COOH}$  の場合には塩基とその付加塩を提供し、R が  $\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{NH})\text{NHOH}$  又は 2- $d^2$ -イミダゾリニルで

あるかアミン基を有する場合に酸とその付加塩を提供する。

以下本発明で「アミン基」と称するは、 $O(-NH)$   $NH_2$  基のみならずアミドオキシム基  $O(-NH)NHOH$  及び環状アミン基例えば  $\beta$ -イミダゾリニル基を包含するものとする。

Alk 基は例えば  $CH_2$ ,  $CH(CH_3)$ ,  $C(CH_3)_2$ ,  $CH_2CH_2$ ,  $CH(CH_3)CH_2$ ,  $C(CH_3)_2CH_2$ ,  $CH_2CH(CH_3)$  又は  $CH_2C(CH_3)_2$  である。

Z は例えば  $CH_2CH_2$ ,  $CH(CH_3)CH_2$ ,  $C(CH_3)_2CH_2$ ,  $CH_2CH(CH_3)$  又は  $CH_2C(CH_3)_2$  である。

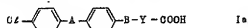
「エステル化した COOH 基」と称するはすべての COOX 基を意味するものとする。但し X はメチル、エチル、プロピル又はイソプロピルの如き  $C_1 \sim C_3$  低級アルキル基、 $CH_2CH_2NR_1R_2$  基 ( $NR_1R_2$  は上述したと同じものを示す) 又は英國特許第 1507227 号明細書に記載されている如きビス-( $(S-O$  オキシアルキル) チオ)-アルカンのエステル化反応から生成するエステル基を示す。

I 式の酸 ( $R-COOH$ ) の酸付加塩は例えば、先ず

ルフェニル-ビベラジノ及びアゼビノ基類がある。特に好適な  $NR_1R_2$  基はジメチルアミノ基とジエチルアミノ基である。

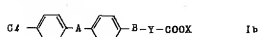
本発明の目的化合物中で特に好ましい化合物は、

a) 次の一般式



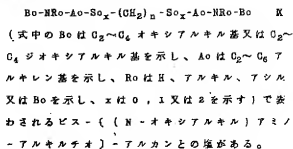
(式中の A は O, S, SO 又は  $SO_2$  を示し、B は O を示し又は B は A が O を示す場合には S を示し、Y は  $CH_2$ ,  $CH(CH_3)$  又は  $C(CH_3)_2$  を示す) で表わされる酸であり、また、この酸と有機塩基特上に記したビス-( $(N-O$  オキシアルキル) アミノアルキルチオ)-アルカンとの反応により得られる付加塩であり、

b) 次の一般式



(式中の A は O, S, SO 又は  $SO_2$ 、B は O を示し又は B は A が O を示す場合には S を示し、Y は  $CH_2$ ,  $CH(CH_3)$  又は  $C(CH_3)_2$  を示し、X は上述したと同

通常の有機塩基との塩があり、第 2 式は 1975 年 1 月 20 日出願のフランス国特許出願第 75/02307 号に記載された次の一般式

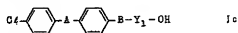


「カルボキシルアミド基」と称するは、 $CONH_2$ ,  $CONHR_1$ ,  $CONR_1R_2$ ,  $CONH_2OH$  及び  $CONH_2NR_1R_2$  を意味するものとする。但し、 $R_1$ ,  $R_2$  及び  $OH$  は上述したと同じものを示す。成いは「カルボキシルアミド基」は前述の K 式のアミンと、酸クロリドの形の I 式の酸 ( $R-COOH$ ) との結合により生成するアミドを意味する。

N-保護基  $NR_1R_2$  としては例えば、モルホリノ、ピロリジノ、ピベリジノ、4-メチル-ピベリジノ、4-メチル-ピベラジノ、4-p-クロ

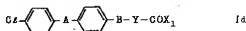
ロ基のものを示す) で表わされるエステルであり、また、X がアミノ基を有する場合にこれ等のエステルと酸との付加塩であり、

c) 次の一般式



(式中の A は O, S, SO 又は  $SO_2$  を示し、B は O を示し又は B は A が O を示す場合には S を示し、 $Y_1$  は  $CH_2CH_2$ ,  $CH(CH_3)CH_2$ ,  $C(CH_3)_2CH_2$ ,  $CH_2CH(CH_3)$  又は  $CH_3C(CH_3)_2$  を示す) で表わされるアルコールであり、また、これ等のアルコールの OH 基を  $O-SO_2CH_3$  基に転化して得られる誘導体であり、

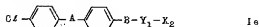
d) 次の一般式



(式中の A は O, S, SO 又は  $SO_2$  を示し、B は O を示し又は B は A が O を示す場合には S を示し、Y は  $CH_2$ ,  $CH(CH_3)$  又は  $C(CH_3)_2$  を示し、 $X_1$  は  $NH_2$ ,  $NHOCH_2CH_2OH$ ,  $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$  又は

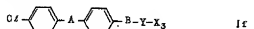
$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  を示す) で表わされるアミド類及びそれ等の付加塩であり、

a) 次の一般式



(式中の A は O, S, SO 又は  $\text{SO}_2$  を示し、B は O を示し又は B は A が O を示す場合には S を示し、 $\text{Y}_1$  は  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$  又は  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$  を示し、 $\text{X}_2$  は  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{NHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  又は  $\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$  を示す) で表わされるアミン類及びその付加塩であり、

b) 次の一般式



(式中の A は O, S, SO 又は  $\text{SO}_2$  を示し、B は O を示し又は B は A が O を示す場合には S を示し、Y は  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)$  又は  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$  を示し、 $\text{X}_3$  は  $\text{O}(\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $\text{O}(\text{NH})\text{NHCH}$  又は  $2-\text{A}^2-\text{イミダゾリ}$

然る後必要ならば、

a) N 式で R' が  $\text{COOOC}_2\text{H}_5$  であるカルボキシレートを加水分解により相応する酸誘導体 (I 式で R が  $\text{COOH}$ ) に転化し、然る後この酸誘導体を適當なアミド化又はエステル化してアミドと他のエステルを得る。

b) N 式で R' が OH であるアルコールをメタンスルホンクロリドと反応させて、相応するメシレート誘導体 (I 式で R が  $\text{O}-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ) に転化する。

c) N 式で R' が CN であるシアノ誘導体をアルコールの存在下で  $\text{NH}_3$ ,  $\text{NH}_2\text{OH}$  又は  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  と反応させて、相応する「アミン」誘導体 (I 式で R が  $\text{O}(\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $\text{O}(\text{NH})\text{NHCH}$  又は  $2-\text{A}^2-\text{イミダゾリル}$ ) に転化する。

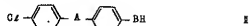
II + III の反応を行なう為には、R' が  $\text{COOOC}_2\text{H}_5$  であれば II 式で Hal が Br である臭素誘導体を用いると特に好適である。さらに R' が OH, OH 又はアミドである場合には II 式で Hal が塩素又は臭素である塩素又は臭素誘導体を使用することができ、この場合には塩素誘導体は概して臭素誘導体より便

ニルを示す) で表わされるアミジン類及びその付加塩である。

I 式の化合物は下記の 2 方法及び適當なその変形方法により製造することができる。

#### 方法 A

次の一般式

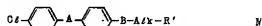


(式中の A 及び B は上述したと同じものを示す)

で表わされるジフェニル誘導体を、次の一般式



(式中の Hal は臭素原子又は塩素原子を示し、Alk は上述したと同じものを示し、R' は  $\text{COOOC}_2\text{H}_5$ , OH,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}_1$ ,  $\text{NR}_1\text{R}_2$ ,  $\text{NH}_2\text{OH}$ ,  $\text{NH}_2\text{NHR}_1\text{R}_2$  又は CN を示す) で表わされるヘロゲン誘導体とを反応させて、次の一般式



(式中の A, B, Alk 及び R' は前述したと同じものを示す) で表わされる化合物を製造する。

れた収率を与える。

方法 A の変形としては例えば次記の場合がある。

相応するアミドの還元によるアミンの製造。

アルコール又はアルコールのメシレート (R が  $\text{O}-\text{SOCH}_3$ ) からのアミンの製造。

R' が  $\text{COOOC}_2\text{H}_5$  である N 式の化合物のエステル交換反応による他のエステルの製造。

アミンと、R' が  $\text{COOOC}_2\text{H}_5$  である N 式のエステルとの反応によるアミドの製造。

R' がカルボキサミドである II 式のプロムアルキルアミドと、II 式のジフェニル誘導体との反応によるアミドの直接製造。

R が COOH である相応する他の還元によるアルコールの製造。

A が S であるスルフィド基を酢酸の存在下で  $\text{H}_2\text{O}_2$  により酸化して、A が  $\text{SO}_2$  であるスルホニル基に酸化すること。この酸化は既知の方法で行なうことができる。この目的のためには少くとも 110 容積以上の強度の過酸化水素 (即ち少くとも 33 重量 % 以上の過酸化水素を含有する水) を用いて、反応

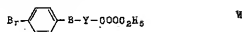
を如く以下で行なつてスルフィニル誘導体を得、  
反応を55℃以上(55℃~100℃)の温度で行なつて  
スルホニル誘導体を得ることが推奨される。 $H_2O$   
を用いる酸化は方法Aのどの段階でも行なうこと  
ができる。

#### 方法 B

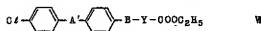
方法Aより僅かに一般的でない方法Bは、次の  
一般式



(式中のAはO又はSを示す)で表わされる第一  
一般式



(式中のBはOを示し又はBはAがOであれば  
Sを示すことができ、Yは $OH_2$ 、 $CH(OH_2)$ 又は  
 $O(OH_2)_2$ を示す)で表わされる臭素誘導体と反応  
させて、次の一般式

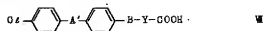


加塩は、既知の方法例えば次の遊離塩基と無機若  
しくは有機の酸との反応により得られる。使用で  
きる酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸、次化  
水素酸、硫酸、酢酸、マレイン酸、フマル酸、ク  
エウ酸、アスコルビン酸、クエン酸、酢酸、メタ  
ン・スルホニル酸、p-トルエン・スルホニル酸、乳酸、  
ゴハク酸、安息香酸、サリチル酸、アセチルサリ  
チル酸、リンゴ酸、酒石酸、グルタミン酸及びア  
スパルチン酸を特に挙げることができる。

本発明の目的化合物の若干のものは次の部/表  
に示した。

本発明により製造される目的化合物は、循環系  
病、特に心臓血管の疾病の治療に有用である。こ  
れ等の化合物の成るものは脂質低下(hypo-lipi-  
daemic)剤及びコレステロール低下(hypo-chole-  
sterolaemic)剤であり、成るものは血小板抗凝  
集剤であり、成るものは同時に脂質低下剤兼コレ  
ステロール低下剤兼血小板抗凝集剤であり、これ  
等の金化合物が有する性質は循環系病、特に心臓  
血管の疾病に対する有益な治療的作用である。

(式中のA、B、Yは前述したと同じものを示す)  
で表わされるエステルを得、このエステルを加水  
分解して次の一般式



で表わされる相応する酸を得る。

然る後VIII式の酸を、適当ならば、下記諸反応に  
従つて反応させる。

還元して相応するアルコールとし、このアルコ  
ールを必要ならば $Cl-O-SO_2-OH_2$ で処理して相応  
するメシレートを得る。

エステル化して他のエステルを得る。

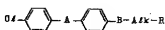
アミド化してアミドとし、このアミドを必要な  
らば還元して相応するアミンを得る。

適当ならば、A'又はBがSであるスルフィド基  
を上述した如く $H_2O_2$ により酸化して、スルフィニ  
ル基SOとスルホニル基 $SO_2$ とする。

方法Bの変形としては例えばVIII式のエステルの  
アミド化又はエステル交換反応がある。

I式の塩基から製造することができる酸との付

本発明はI式の化合物の少くとも1種以上をそ  
のまゝ、又は薬理学的に許容される賦形剤と組合  
せた非毒性付加塩として、含有する治療剤をもそ  
の目的に含む。



例	コード番号	A	B	Afk	R	融点 °C
1	—	S	O	$C(CH_3)_2CH_2$	$NH(CH_2)_2OH$	50
2(a)	ORL 40235	S	O	$C(CH_3)_2CH_2$	$NH(CH_2)_2OH$	145
3	ORL 40239	$SO_2$	O	$C(CH_3)_2$	COOH	135
4	—	S	O	$CH(CH_3)$	$COOC_2H_5$	(c)
5	ORL 40246	S	O	$CH(CH_3)$	COOH	145
6	ORL 40245	$SO_2$	O	$CH(CH_3)$	COOH	175
7	ORL 40251	S	O	$C(CH_3)_2$	$CONH(CH_2)_2OH$	55
8(b)	ORL 40255	S	O	$C(CH_3)_2$	$CO_2(CH_2)_2S(CH_2)_2CO_2$	(c)
9	—	O	S	$CH_2$	$COOC_2H_5$	(c)
10	ORL 40271	O	S	$CH_2$	COOH	87
11	ORL 40272	O	S	$CH_2$	$CONH(CH_2)_2OH$	98
12	ORL 40274	O	S	$CH_2CH_2$	$NH(CH_2)_2OH$	57-58
13	—	O	S	$C(CH_3)_2$	$COOC_2H_5$	(c)
14	ORL 40275	O	S	$C(CH_3)_2$	COOH	131-132
15	ORL 40276	O	S	$C(CH_3)_2CH_2$	OH	(c)
16	ORL 40279	O	S	$C(CH_3)_2CH_2$	$NH(CH_2)_2OH$	< 50

注  
 (a): 例1の%Oの塩酸塩  
 (b): ジエステル即ちS, 1,6-ヘキサデシル シ-(4-(4-クロロフェニルチオ)-フエノキシ-イソブチレート)  
 (c): 油状物

第 1 表 (続)

例	コード番号	A	B	Afk	R	融点 °C
17	ORL 40201	S	O	$C(CH_3)_2$	COOH	145-148
18	ORL 40202	$SO_2$	O	$C(CH_3)_2$	COOH	140-142
19	ORL 40333	O	O	$CH_2$	COOH	152
20	ORL 40299	O	O	$CH(CH_3)$	COOH	121
21	ORL 40305	O	O	$C(CH_3)_2$	COOH	131
22	ORL 40251	O	S	$CH(CH_3)$	COOH	103
23	ORL 40293	O	O	$CH_2CH_2$	OH	78
24	ORL 40510	O	O	$C(CH_3)_2CH_2$	OH	(c)
25	ORL 40512	O	O	$C(CH_3)_2CH_2$	$O-SO_2CH_3$	85
26	ORL 40282	O	S	$CH(CH_3)CH_2$	OH	(c)
27	ORL 40300	O	O	$CH(CH_3)CH_2$	OH	< 80
28	ORL 40332	O	O	$CH_2C(CH_3)_2$	OH	55

注  
 (c): 油状物

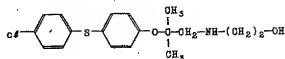
例	コード番号	A	B	A&k	R	融点 °C
29 (a)	ORL 40317	O	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	215
30	—	O	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	68
31 (a)	ORL 40295	O	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NHOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	141 (a)
32 (a)	ORL 40330	O	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	119
33 (a)	ORL 40311	O	O	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NHOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	133
34	—	O	O	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	O-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	< 50
35 (a)	ORL 40501	O	O	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	NHOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	146
36 (a)	ORL 40302	O	O	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	NHO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	126
37	ORL 40283	O	S	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	NHOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	(c)
38	ORL 40509	O	O	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	77
39 (a)	ORL 40334	O	O	CH <sub>2</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	120
40 (a)	ORL 40337	O	O	CH <sub>2</sub>	O(-NH)NHOH	148 (f)
41 (a)	ORL 40336	O	O	CH <sub>2</sub>	O(-NH)NH <sub>2</sub>	166
42 (a)	ORL 40322	O	O	CH <sub>2</sub>	2- <i>is</i> -イミダゾリル	166 (g)
12ビス (a)	—	O	S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OH	61

注 (a): 性状物 (g): 遊離塩基は 117°C で融解  
 (d): 塩酸塩 (b): 例 12 に中間体として記述  
 (e): 遊離塩基は 98°C で融解  
 (f): 遊離塩基は 99°C で融解

本発明を次に例につきさらに詳細に説明する。  
 これ等の例においては、本発明に用いる出発物質として用い得るⅡ式、Ⅴ式及びⅥ式の化合物の合成をも説明した。さらに、これ等の例に記したラセミ化合物の (+) 異性体と (-) 異性体とは、既知方法で単離することができる。

## 例 1

Ⅱ-オキシエチル-4-(4-クロロフェニルチオ)-フエノキシ-イソブチルアミン (別名Ⅱ-オキシエチル-2-(4-(4-クロロフェニルチオ)-フエノキシ)-2-メチル-1-プロピルアミン)。



75 ml のベンゼンに 1.83g (0.050 モル) のⅡ-オキシエチル-4-(4-クロロフェニルチオ)-フエノキシ-イソブチルアミド (例 7 に後述する如くして製造) を溶解した溶液に漉流下で、50 ml のベンゼン中に 2.16g (0.075 モル) のナトリウム-ビス-(2-メトキシ-エトキシ)水素化アルミニウムを溶解した溶液を 30 分間で注入した。漉流を 1.5 時間維持した後、冷却しながら 4 M の苛性ソーダ溶液 100 ml を用いて加水分解した。有機相を蒸溜し、水洗し、希薄塩酸を用いて抽出し、

濃厚苛性ソーダ溶液によつて水性相をアルカリ化した後、104gの橙色の生成物を得た。

断层的融点（ケフラー法による。以下同。）-20℃

#### 例 2

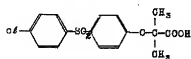
4-オキシエチル-6-（4-クロロフェニルチオ）-フェノキシ-イソフタルアミンの塩酸塩（コード番号URL #023f）。

例1の遊離塩基10gを酢酸エチル中で処理した。酢酸エチルとエタノールが1:1の混合液からの再晶出による析出によつて精製した後、水に不溶性の僅かにベージュ色の粉末8gを得た。

断层的融点-14.8℃

#### 例 3

4-（4-クロロフェニルスルホニル）-フェノキシ-イソフタル酸（別名ユ-（4-（4-クロロフェニルスルホニル）フェノキシ）-2-メチル-プロピオン酸。コード番号URL #023g）。

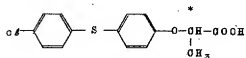


ノキシ）-プロピオン酸エチルと1.6g（0.054モル）の第一級p-クロロフェニルチオレートとを100mlのキノリン及び10mlの無水ピリジンに溶解した混合物を、約170℃で4時間加熱した。然る後反応混合物を175gの水と58mlの濃塩酸の上に注いだ。一夜かき風乾した後、混合物をジエチルエーテルを用いて抽出し、次いでこれを希薄塩酸、水の順序で順次に洗浄し、溶媒の蒸発後1.675gの橙色の油状物を得た。

収率-約100%

#### 例 4

（±）-2-（4-（4-クロロフェニルチオ）-フェノキシ）-プロピオン酸（コード番号URL #024f）



1.67g（約0.05モル）の前述のエステルと5g（0.075モル）の苛性ソーダ粒とを50mlのエタノール

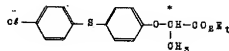
1.675g（0.053モル）のp-（p-クロロフェニルチオ）-フェノキシ-イソフタル酸（コード番号URL #020f）と120gの濃度の過酸化水素10ml（0.100モル）とを50mlの酢酸に溶解した溶液を55～70℃で3時間加熱した。然る後、大部分の溶媒を減圧下で除去し、残留物をジエチルエーテルに溶解し、これを水洗した。その後水に不溶性でアルコールに可溶性の白色粉末1.07gを得た。

断层的融点-13.5℃

収率-91%

#### 例 5

（±）-2-（4-（4-クロロフェニルチオ）-フェノキシ）-プロピオン酸エチル



1.845g（0.050モル）の（±）-2-（4-ブロムフェ

ニルと25mlの水に溶解した溶液を、室温で1時間加熱した。次いでエタノールを減圧下で除去し、残留物を75mlの水を用いて希釈した。水性相を塩酸を用いて酸性とし、ジエチルエーテルを用いて抽出した後、抽出物を水洗した。有機相を重炭酸カリウム溶液を用いて抽出し、この水性相を酸性化し分別して1.25gの僅かに灰色の粉末を得た。この粉末12gを晶出により精製し、ジソプロピルエーテル中で水炭を用いて処理した後、水に不溶性でアルコールに可溶性の白色粉末1.29gを得た。

断层的融点-14.8℃

#### 例 6

コード番号URL #024gのもの。

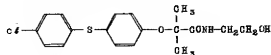
例5に記したようにしてH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を用いて、例5に記したコード番号URL #024fの酸を酸化することにより、（±）-2-（4-（4-クロロフェニルスルホニル）-フェノキシ）-プロピオン酸を得た。

断层的融点-17.8℃



## 例 7

N-オキシエチル-4-(4-クロルフエニルチオ)-フエノキシ-イソブチルアミド(別名N-オキシエチル-2-(4-(4-クロルフエニルチオ)-フエノキシ)-2-メチル-3-プロピオンアミド。コード番号ORL#0231)。



a) p-(p-クロルフエニルチオ)-フエノキシ-イソブチロイル クロリド

15g(0.0565モル)のp-(p-クロルフエニルチオ)-フエノキシ-イソ酪酸(コード番号ORL#0201)と1675ml(0.232モル)の塩化チオニルとの混合物を、還流温度で10分間加熱した。反応混合物をベンゼン中に出出した後、木炭の存在下で溶液を濾過し、溶液を蒸発させ、16gの褐色の油状物を得た。

収率—約100%

a) p-(p-クロルフエニルチオ)-ラエノキシ-イソブチロイル クロリド

15g(0.0445モル)のp-(p-クロルフエニルチオ)-フエノキシ-イソ酪酸(コード番号ORL#0201)と1675ml(0.232モル)の塩化チオニルとの混合物を、還流温度で10分間加熱した。反応混合物をベンゼン中に出出した後、溶液をカーボンブラツクの存在下で濾過し、溶液を蒸発させて、16gの褐色の油状物を得た。

収率—約100%

b) ORL#0233のもの。

13g(0.038モル)の前述の酸クロリドを25mlのベンゼンに溶解した溶液を、5g(0.017モル)のビス-1,10-(2-オキシ-エチルチオ)-デカンを20mlのベンゼンと3g(0.038モル)のピリジンに溶解した20-55℃の懸濁液に15分間注入した。反応体を常温で一晩接触したまま放置した後、反応混合物を希薄塩酸を用いて洗浄した。乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶液を蒸発させた後、17.5gの褐色の油状物を得た。この油-

b) コード番号ORL#0233のもの。

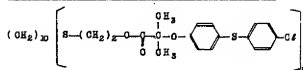
前述の酸クロリド16g(0.060モル)を25mlのベンゼンに溶解した溶液を、12g(0.220モル)の2-アミノ-エタノールを20mlのベンゼンに溶解した溶液で20-30℃のものに、15分間注入した。反応混合物を還流温度で2時間加熱し、減圧下で蒸発乾燥した。残留物を酢酸エチル中に溶解し、次いでこれを水、希薄塩酸、炭酸カリウム溶液の順で順次洗浄した。蒸発の蒸発後に得た油状物をジイソプロピルエーテル中で洗浄することにより精製し、水に不溶性の粉末10.6gを得た。

瞬間的融点—64℃

収率—62.5%

## 例 8

5,14-ジチオ-2,16-ヘキサデシルジ-(4-(4-クロルフエニルチオ)-フエノキシ-イソブチレート)(コード番号ORL#0233)。



状物をジエチルエーテルに溶解し、炭酸ナトリウム溶液で2回洗浄し次いで希薄苛性ソーダ溶液で洗浄した後、水に不溶性の褐色油状物15.5gを得た。

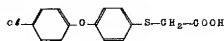
収率—96%

## 例 9

α-ブロム酢酸エチルとp-(p-クロルフエノキシ)-チオフェノールとを後述の例13の方法により反応させて、油状の4-(4-クロルフエノキシ)-フエニルチオ-酢酸エチルを得た。

## 例 10

4-(4-クロルフエノキシ)-フエニルチオ酢酸(コード番号ORL#0271)。



例9の生成物を後述の例14の方法により加水分解して、4-(4-クロルフエノキシ)-フエニルチオ酢酸を得た。

瞬間的融点—57℃

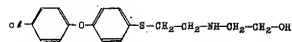
例 11

N-オキシエチル-4-(4-クロロフェノキシ)-フエニルチオアセトアミド(コード番号CRL#0272)。

例10の酸を例8に記した方法によりN-アミノ-エタノールとアミド化反応を生じさせることにより、コード番号CRL#0272の化合物を得た。  
融解の融点-98℃

例 12

N-オキシエチル-2-(4-(4-クロロフェニル)フェニルチオ)-エチルアミン(コード番号CRL#0273)。



a) 2-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニルチオ)-エタノール(例12前)。

4.85g(0.029モル)の4-(4-クロロフェノキシ)-チオフェノールと2.58g(0.032モル)の2-クロロエタノールとを20mlのエタノールに

4.73gの白色粉末を得た。

融解の融点-39℃

収率-92.2%

c) CRL#0274のもの

4.7g(0.022モル)の前述の生成物と4.85g(0.12モル)のN-アミノ-エタノールとの混合物を、30分間で緩やかに170℃に加熱した。熱る後反応混合物をクロホルム中に取り出し、このクロホルム溶液を水、希薄苛性ソーダ溶液及び水の順で順次洗浄した。乾燥し、溶液を蒸発させた後、2.05gの晶出性凝状物を得た。この生成物4.85gをジソプロピルエーテルから2回順次に晶出させて精製し、水に不溶性の4.85gの白色粉末を得た。

融解の融点-67 ~ 68℃

0段階の収率-70%

例 13

4-(4-クロロフェノキシ)-フェニルチオ-イソ酪酸エチル(別名2-(4-(4-クロロフェノキシ)-フェニルチオ)-2-メチル-プロピオン酸エチル)。

特開 昭51-125228(10)  
溶解した20~40℃の溶液中に、3ml(0.030モル)の10N-苛性ソーダ溶液を10分間で注入した。混合物を常温で2時間かき混ぜた後、溶液を減圧で蒸発した。残留物をジエチルエーテルに溶解し、水と水で順次に洗浄し、次いで水で洗った後、得たる有機相を希薄水酸化ナトリウム溶液を蒸発させて2.9gのピンク色の芳香性粉末を得た。この粉末をシクロヘキサンからの晶出により精製して、4.6gの薄いピンク色の粉末を得た。

融解の融点-41℃

収率-86.2%

b) 4-(4-(4-クロロフェノキシ)-フェニルチオ)-2-クロロエタノール

4.3g(0.022モル)の前述の生成物を15mlのベンゼンに溶解した溶液に、2ml(0.027モル)の塩化チオニルを3分間で注入し、次いでこの混合物を濃硫酸で1時間加熱した。次いで反応混合物を減圧で蒸発乾燥し、残留物をジエチルエーテルに溶解した。得たる有機相を水と炭酸カリウム溶液で順次洗浄し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、水炭で処理した後、溶液を蒸発させて、

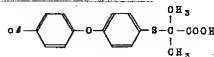
ロピオン酸エチル)。

10g(0.0422モル)のp-(p-クロロフェノキシ)-チオフェノールと1g(0.0422モル)のナトリウムを40mlの無水エタノールに溶解した溶液に、2.05g(0.0464モル)のα-ブロムイソ酪酸エチルを約60℃で15分間で注入した。混合物を常温で1時間かき混ぜ、減圧で蒸発乾燥した。残留物をジエチルエーテルに溶解し、得たる有機相を水洗し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶液を蒸発させて、澄明な淡黄色の油状物1.42gを得た。

収率-96%

例 14

4-(4-クロロフェノキシ)-フェニルチオ-イソ酪酸(別名2-(4-(4-クロロフェノキシ)-フェニルチオ)-2-メチル-プロピオン酸)。



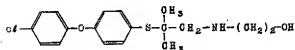
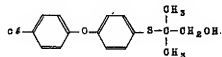
例13のエステル14g(0.04モル)と水酸化カリウム23.6g(0.06モル)とを20mlの水と40mlのエタノールに溶解した溶液を、蒸流温度で1時間加熱した。エタノールを減圧下で蒸発させ、残留物を40mlの水で洗浄した。溶液をコンゴ赤の色に酸性化し、不溶物をジエチルエーテルを用いて抽出した。かくて得た有機相を濃塩酸カリウム溶液を用いて抽出した。この水性相を濃塩酸で酸性化した後、ジエチルエーテルを用いて抽出することにより、水に不溶性の白色粉末10gを単離した。

融解の融点=131~132°C

収率=77.5%

#### 例15

4-(4-クロロフェニルエノキシ)-フェニルチオ-イソブチノール(別名2-(4-(4-クロロフェノキシ)-フェニルチオ)-2-メチル-1-プロパノール。(コード番号ORL#0276)。



8g(0.0259モル)のp-(p-クロロフェノキシ)フェニルチオ-イソブチノール(コード番号ORL#0276)を20mlの無水ベンゼンと25mlの無水ピリジンに溶解した溶液中に、22.8ml(0.0311モル)の塩化チオニルを5分間で注入した。この混合物を30分間蒸流温度に加熱し、減圧下で蒸発乾固した。残留物をジエチルエーテルに溶解し、エーテル溶液を水洗し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶剤を蒸発させて、澄明な淡黄色の油状物の形の4-(4-クロロフェノキシ)-フェニルチオ-イソブチルクロリド8.05gを得た。

収率=95.2%

前述の生成物8g(0.0259モル)と2-アミノエタノール7.35g(0.120モル)との混合物を、30分間で漸次70°Cに加熱した。反応混合物をジエチルエーテル中に取出し、これを水洗した。有機

9g(0.0279モル)のp-(p-クロロフェノキシ)-フェニルチオ-イソブチル(コード番号ORL#0275)を75mlのジエチルエーテルと25mlのテトラヒドロフランに溶解した溶液を、2.6g(0.0617モル)の水酸化リチウムアルミニウムを20mlのジエチルエーテルに懸濁した懸濁液に30分で注入し、次いで混合物を蒸流温度で1時間かき混ぜた。過剰の水酸化リチウムアルミニウムを酢酸エチルを用いて中性化し、生成物を冷却しながら希薄塩酸溶液を用いて加水分解した。得た有機相を水と希薄苛性ソーダ溶液とで順次洗浄した後、乾燥し、溶剤を蒸発させて、澄明な淡黄色の油状物6.6gを得た。

収率=約100%

#### 例16

N-オキシエチル-4-(4-クロロフェノキシ)フェニルチオ-イソブチルアミン(別名N-オキシエチル-2-(4-(4-クロロフェノキシ)-フェニルチオ)-2-メチル-1-プロピルアミン。コード番号ORL#0279)。

相を希薄塩酸溶液を用いて抽出し、次いでアルカリ性として4.85gの淡黄色の油状物を抽出した。この物は水に不溶性で、冷却すると結晶化した。

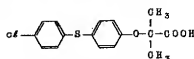
融点<40°C

収率=81.5%

全体の収率=77.5%

#### 例17

4-(4-クロロフェニルチオ)-フェニルチオ-イソブチル(別名2-(4-(4-クロロフェニルチオ)-フェニルチオ)-2-メチル-1-プロピオン酸。コード番号ORL#0201)。



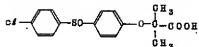
2.38g(0.15モル)の4-クロロフェニルチオールの無水銅塩(p-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-S-Cu)を、2.87g(0.1モル)の4-ブromフェノキシイソブチルエーテルを75mlのキノリンと25mlのピリジンに溶解した溶液に添加した。この混合物をかき混ぜながら3時間70°Cに加熱した。この溶液を20mlの濃

HCl を含有する水中に注入し、混合物を1時間かき混ぜ、酢酸エチルを用いて抽出し、抽出物を水洗し、次いで希薄重炭酸塩溶液を用いて洗浄し、乾燥し、酢酸エチルを減圧下で蒸発した。かくて得た油状物を120mlのエタノールに溶解し、1時間回流温度で6g(0.15モル)のNaOH 液を75mlの水に溶解した溶液を用いて処理した。エタノールを減圧下で蒸発させ、200mlの水を残留物に添加し、濃塩酸を用いて上述の酸を析出させた。これを分別し、水洗し、乾燥し、ジソプロピルエーテルから再晶出させ、コード番号GRIL #0201の酸を収率54%で得た。

融点-19.6 ~ -18.5°C

## 例 18

4-(4-クロルフエニルスルフィニル)-フエノキシノ脂酸(別名2-(4-(4-クロルフエニルスルフィニル)-フエノキシ)-エノアル-プロピオン酸。コード番号GRIL #0202)。



り除去し、母液を減圧下で蒸発乾固した。残留物をジエチルエーテルに溶解し、エーテル溶液を希薄苛性ソーダ溶液と水で順次洗浄し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶液を留去して水に不溶性の淡黄色の油状物37.2gを得た。

収率-98.5%

13mm Hgの圧力下の沸点-95°C

## b) p-(p-クロルフエノキシ)-アセノール

67g(0.520モル)のp-クロルフエノールと28.5g(0.520モル)のKOH 粒との混合物を、約5mm Hgの圧力下で100°Cに2時間加熱した。然る後17g(0.635モル)のp-ブロムアセノールと1gの銅粉を添加し、次いで混合物を約220~230°Cで5時間加熱した。冷却した反応混合物をジエチルエーテル中に取出し、無機塩類を濾過により除去した後、母液を4N-苛性ソーダ溶液と水で順次洗浄した。溶液を減圧下で蒸発し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、133gの褐色の油状物を得た。この油状物を減圧蒸留により精製して、水に不溶性の白色結晶物70gを得た。

0.5mlの酢酸中に溶解した4.65g(0.02モル)の4-(4-クロルフエニル)-フエノキシノ脂酸を100倍濃度の過酸化水素3ml(0.02モル)を用いて酸化した。混合物を40°Cで1時間加熱し、減圧下で蒸発乾固し、残留物をジソプロピルエーテル中に取出し、分別し、酢酸エチルから再晶出させて、コード番号GRIL #0202の酸を収率86%で得た。

融点-14.0 ~ -12.2°C

## 例 19

4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ脂酸(コード番号GRIL #0333)



## a) p-ブロムアセノール

38.4g(0.20モル)のp-ブロムアセノールと27.5g(0.20モル)の炭酸カリウムとを150mlのアセトンに懸濁した過流下の懸濁液の中に、0.8g(0.20モル)の硫酸ジメチルを分けて注入した。蒸流をさらに1時間維持し、無機塩類を濾過によ

2~3mm Hgにおける沸点-150°C

収率-57.3%

## c) p-(p-クロルフエノキシ)-フエノール

69g(0.296モル)の前述の生成物と45%強度の臭化水素酸265mlとを630mlの酢酸に溶解した溶液を、回流温度に2時間加熱した後、減圧下で蒸発乾固した。残留物をジエチルエーテルに溶解し、これを水と重炭酸カリウム溶液を用い順次洗浄した。乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、有機相の溶液を蒸発した後、467gの淡ベージュ色の粉末を得た。この粉末をシクロヘキサンからの晶出により精製し、水に不溶性の白色結晶粉末60.5gを得た。

断片的融点-82°C

圧力45mm Hgの沸点-143°C

収率-93.3%

## d) コード番号GRIL #0333の物質

71g(0.075モル)のクロル酢酸を20mlのエタノールに溶解した溶液を、13g(0.068モル)の前述の生成物と43g(0.157モル)の苛性ソーダ

酸を50mlの水に溶解した約60℃に維持した溶液に30分で注入した。この混合物を2時間蒸流温度に加熱し、エタノールを減圧下で蒸返し、残留物を希薄塩酸を用いてコンゴ赤の色に酸性化した。得たる析出物をろ別し乾燥した。この生成物を高温のジエチルエーテルで洗浄して精製し、水に不溶性の淡いピンク色の結晶状粉末10gを得た。

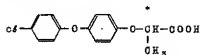
融解点 - 162℃

n) 炭素の収率 - 53%

全体的収率 - 2.62%

例 20

(±)-2-(4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ)-プロピオン酸 (コード番号 ORL #0299)。



a) (±)-2-(4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ)-プロピオン酸エチル

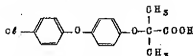
液を用いて抽出した。この水性相を濃塩酸を用いて酸性化した後、ジエチルエーテルを用いて抽出することにより、水に不溶性の白色粉末10gを単離した。

融解点 - 121℃

b) 炭素の収率 - 85.6%

例 21

4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ-イソ酪酸 (別名 2-(4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸。コード番号 ORL #0308)。



25.9g (0.175モル) の p-(p-クロルフェノキシ)-フェノールと 25.2g (0.7050モル) の苛性ソーダ酸を 152ml (2350モル) のアセトンに懸濁した高温蒸流溶液中に、12.5ml (0.1530モル) のクロロホルムを30分で注入した後、蒸流を4時間維持した。反応混合物を減圧下で蒸発乾固し、

22g (0.1045モル) の p-(p-クロルフェノキシ)-フェノールと 24g (0.1045モル) のナトリウムを 90 ml の無水エタノールに溶解したものの高温蒸流溶液中に、20.9g (0.15モル) の 2-ブロム-プロピオン酸エチルを30分で注入した後、混合物を2時間蒸流温度に加熱した。無機塩類をろ過により除去し、エタノールを減圧下で蒸返しした。残留物をジエチルエーテルに溶解し、溶液を水洗し、有機相を乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶液を蒸発させて、水に不溶性の褐色の油状物 32.5g を得た。

収率 - 97%

b) コード番号 ORL #0299 の物質

前述の生成物 22g (0.10モル) と 24g (0.5モル) の苛性ソーダ酸とを 100 ml のエタノールと 20 ml の蒸留水に溶解した溶液を、2時間蒸流温度に加熱した。エタノールを減圧下で蒸返し、残留物を水中に取出した。得たる溶液をコンゴ赤の色に酸性化し、不溶解物質をジエチルエーテルを用いて抽出した。得たる有機相を重炭酸カリウム溶

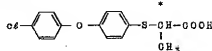
液を用いて抽出し、得たる混合物を濃塩酸を用いてコンゴ赤の色に酸性化した。不溶解物質をジエチルエーテルを用いて抽出し、次いで有機相を重炭酸カリウム溶液を用いて抽出した。水性相を濃塩酸を用いて酸性化して析出物を生成させ、これをろ過により単離した。この析出物を2回順次に晶出させシクロヘキサン中で木炭 (Oxal) で処理することにより、25.6g の水に不溶性の淡黄色粉末を得た。

融解点 - 131℃

収率 - 74%

例 22

(±)-2-(4-(4-クロルフェノキシ)-フェニルチオ)-プロピオン酸 (コード番号 ORL #0281)。



a) p-(p-クロルフェノキシ)-ニトロベンゼン

31.3g (0.400モル)のp-クロロフェノールと72g (0.456モル)のp-クロロニトロベンゼンを40mlのジメチルホルムアミドに溶解した約60℃の過流溶液に、36g (0.400モル)の炭酸カリと3.6gの精製銅を添加し、次いでこの混合物を5時間過流温度に加熱した。反応混合物を濾過して無機塩類を除き、ジメチルホルムアミドを減圧留去した。残留物をメタノールからの晶出により精製し、黄ベージュ色の粉末83.2gを得た。

瞬間的融点=73℃

収率=83.2%

b) p-(p-クロロフェノキシ)-アニリン

91g (0.464モル)の前述の生成物と54.5g (1.090モル)のヒドラジンハイドレートとを約40℃のメタノール900ml中に溶解した。この温度を維持し、ヒドラジンを分解するのに充分な量のラニニツケルを少量ずつ5時間で添加し、然る後混合物を過流温度に1時間加熱した。木炭(OKA)の存在下で濾過することにより溶液を除去した後、シクロヘキサンから晶出させることにより、60gの

この油状物を4時間、38g (0.675モル)の苛性カリ粒を200mlの水に溶解した過流溶液で処理し、次いで6N-硫酸を用いてコング赤の色に酸性化し、5gの重鉛粉末の存在下で再び4時間沸騰下で処理した。この混合物をNaOHを用いてアルカリ性とし、水性相をジエチルエーテルを用いて洗浄し、後者を酸性化することにより、45.83gの黄褐色粉末を得た。

瞬間的融点=55℃

収率=72.2%

d) (±)-2-(4-(4-クロロフェノキシ)-フェニルチオ)-プロピオン酸エチル

10g (0.0422モル)の前述の生成物と1g (0.0422モル)のナトリウムとを40mlの無水エタノールに溶解した溶液中に、約50℃で10分間、8.9g (0.0844モル)のα-ブromプロピオン酸エチルを注入した。この混合物を過流温度に30分加熱し、無機塩類を濾過により除去し、エタノールを減圧下で蒸発した。残留物をジエチルエーテル中に取出し、得たる有機相を水洗し、乾燥した硫酸ナト

ルの淡いベージュ色の結状物を得た。

瞬間的融点=101℃

収率=75%

g) p-(p-クロロフェノキシ)-チオフェノール

56ml (0.675モル)の125N-硫酸と373mlの水とから成る過流溶液中に、58.5g (0.270モル)の前述の生成物を一時に入れた。混合物を冷却し、22.6g (0.298モル)の硝酸ナトリウム(90%純度になるように調整)を100mlの水に溶解した溶液を、0~5℃で45分間で注入した。過剰の硝酸を少量の原素(灰素/炭粉紙に負の反応を示す)で中性化した。反応混合物を約-5℃に保ち、1時間15分の間に少量部分づつ、3.6g (0.351モル)のエチルキサンテン酸カリウムを60mlの水に溶解した40℃に保った溶液中に添加した。然る後得たる油状懸濁液を1時間40℃に加熱し、不溶解物質をジエチルエーテルを用いて抽出し、溶液の留去後、9.02gの黄褐色の油状物を得た。

リウム上で乾燥し、木炭(OKA)で処理した、溶液の蒸発後、水に不溶性の澄明な黄褐色の油状物14.2gを得た。

収率=約100%

e) コード番号 CRL 40281 の物質

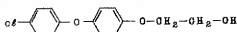
14.2g (0.0422モル)の前述の生成物と3.84g (0.0435モル)の苛性カリ粒とを20mlの水と40mlのエタノールとに溶解した溶液を、過流温度に2時間加熱した。エタノールを減圧下で留去し、反応混合物を水で希釈した。この溶液をコング赤の色に酸性化し、不溶解物質をジエチルエーテルを用いて抽出した。次いで得たる有機相を濃硫酸カリウム溶液で抽出した。この水性相を濃硫酸を用いて酸性化した後、ジエチルエーテルを用いて抽出することにより、12.25gの黄褐色の粉末を単離した。12gのこの粉末を晶出とシクロヘキサン中の木炭(OKA)処理により精製し、水に不溶性の白色粉末10gを得た。

瞬間的融点=103℃

c 段階の収率=83.4%

例 23

2-(4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ)エタノール(コード番号 ORL 40293)。



15g(0.068モル)のp-(p-クロルフエノキシ)-フエノールと275g(0.068モル)の苛性ソーダ粒とを40mlの無水エタノール中に溶解した高濃硫酸中に、66g(0.082モル)の2-クロルエタノールを5分間で注入した。混合物を回流温度に4時間加熱し、無機塩類をろ過により除去し、エタノールを減圧下で駆逐した。反応混合物をジエチルエーテル中に取出した後、かくて得た有機相を2N-苛性ソーダ溶液と水で順次洗浄し、乾燥し、溶媒を蒸発させ、11gのペースト状結晶を得た。

この結晶の10.5gをジイソプロピルエーテルから晶出させて精製し、67gの輝くような白色の小片を得た。

例 25

4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ-イソブチルメシレート(別名2-(4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ)-2-メチルプロピルメタンスルホネート。コード番号 ORL 40312)。

10.4g(0.0356モル)の4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ-イソブチノール(コード番号 ORL 40310)を17.3mlの無水ピリジンに溶解し約10℃に維持した溶液中に、4.1g(0.0356モル)のメタンスルホニルクロリドを5分間で注入し、混合物を常温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水上に注ぎ、濃塩酸を用いてコング赤の色に酸性化した。不溶解物質を酢酸エチルを用いて抽出し、かくて得た有機相を水洗し、乾燥し、減圧下で蒸発乾燥し、13.7gの黄色粉末を得た。この粉末を晶出とジイソプロピルエーテル中の木炭(OXA)での処理により精製し、水に不溶性の白色粉末10.3gを得た。

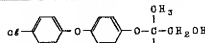
融点—85℃

融点—78℃

収率—39%

例 24

4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ-イソブチノール(別名2-(4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ)-2-メチル-1-プロパノール。コード番号 ORL 40310)。

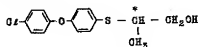


12g(0.0392モル)の4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ-イソ酪酸(コード番号 ORL 40308)を180mlの無水ジエチルエーテルと2mlのテトラヒドロフランに溶解した溶液を、335g(0.0883モル)のLiAlH<sub>4</sub>を30mlの無水ジエチルエーテルに懸濁液中に30分間で注入した後、回流を1.5時間維持した。過剰の水素化物を酢酸エチルを用いて中性化し、この固体を希薄塩酸溶液を用いて加水分解した。有機相を乾燥し、水と希薄苛性ソーダ溶液を用いて順次洗浄し、乾燥し、溶媒の蒸発後、水に不溶性の濃い黄色の油11.5gを得た。収率—約100%

収率—78.3%

例 26

(±)-2-(4-(4-クロルフエノキシ)-フエニルチオ)-2-プロパノール(コード番号 ORL 40282)。



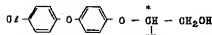
9g(0.392モル)の(±)-2-(4-(4-クロルフエノキシ)-フエニルチオ)プロピオン酸コード番号 ORL 40281)を75mlの無水ジエチルエーテルと2mlの乾燥したテトラヒドロフランに溶解した溶液を、2.5g(0.0656モル)のLiAlH<sub>4</sub>を30mlの無水ジエチルエーテル中に懸濁した懸濁液中に、30分間で注入した。混合物を回流温度に1時間加熱し、過剰の水素化物を酢酸エチルで中性化し、希薄塩酸溶液を用いて加水分解した。かくて得た有機相を水と希薄苛性ソーダ溶液を用いて順次洗浄し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を蒸発させ、水に不溶性の黄色の餅を

有する無色の油状物 4.6 g を得た。

収率—約 100 %

例 27

(±)-2-(4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ)-1-プロパノール(コード番号 GRL #0300)。



22.3 g (0.077 モル) の (±)-2-(4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ)-プロピオン酸(コード番号 GRL #0299) を 150 ml の無水ジエチルエーテルに溶解した溶液を、4.6 g (0.173 モル) の  $\text{LiAlH}_4$  を 50 ml の無水ジエチルエーテルに懸濁した懸濁液中に、1.5 時間で注入した。然る後濃度を 1.5 時間維持し、過剰の水素化物を酢酸エチルを用いて中性化し、この錯体を希薄塩酸により加水分解した。有機相を傾流し、水と希薄苛性ソーダ溶液を用いて順次洗浄し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を蒸発させて、水に不溶性の白色結晶状物 2.6 g を得た。

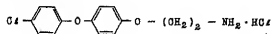
ことにより精製した。水に不溶性の白色粉末 4.9 g を得た。

純粋の融点—53℃

収率—20.3 %

例 28

2-(4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ)-エチルアミンの塩酸塩(コード番号 GRL #0317)。



a) 4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ-アセトニトリル

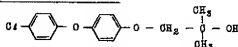
3.78 g (0.0300 モル) のクロルアセトニトリルを 10 ml の無水エタノールに溶解した溶液を、1.06 g (0.0433 モル) のナトリウムと 10 g (0.0433 モル) の p-(p-クロルフエノキシ)-フエノールとを 50 ml の無水エタノールに溶解した溶液中に、20 分間で注入し、次いで混合物を室温で 4 時間加熱した。これを減圧下で蒸発乾固し、残留物をジエチルエーテルに溶解し、これを水と希薄苛

性ソーダで

収率—約 100 %

例 28

1-(4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ)-2-メチル-2-プロパノール(コード番号 GRL #0312)。



5.15 g (0.073 モル) の 1-クロル-2-メチル-2-プロパノールを 20 ml のエタノールに溶解した溶液を、15 g (0.068 モル) の p-(p-クロルフエノキシ)フエノールと 3 g (0.073 モル) の苛性ソーダとを 20 ml の水と 20 ml のエタノールに溶解した約 40℃ に維持した溶液中に、25 分間で注入した。混合物を室温で 2 時間加熱し、エタノールを減圧下で蒸発した。残留物をジエチルエーテルを用いて抽出し、乾燥し、溶媒を蒸発させて、7.3 g の黄色油状物を得た。この油状物をシクロヘキサンと石油エーテルとの 1:1 容積比混合液から抽出させ、次いで 2 N-HaOH で洗浄する。

性ソーダ溶液で順次洗浄した。乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、有機相から溶媒を蒸発させて、12 g の褐色油状物を得た。この油状物を減圧蒸留により精製し、水に不溶性の透明な淡黄色の油状物 9.5 g を得た。

0.4 mmHg の圧力時の沸点—163℃

収率—51 %

b) コード番号 GRL #0317 の物質

9 g (0.0347 モル) の前述のエトリルを 50 ml の無水ジエチルエーテルに溶解した溶液を、3.3 g (0.0468 モル) の  $\text{LiAlH}_4$  を 40 ml の無水ジエチルエーテルに懸濁した懸濁液中に、20 分間で注入した。混合物を室温で 1 時間加熱し、過剰の水素化物を酢酸エチルにより中性化し、この錯体を希薄苛性ソーダ溶液を用いて加水分解した。有機相を傾流し、水洗し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を蒸発させて、抽出性の透明な淡黄色の油状物 7.5 g を得た。

この生成物 4.5 g をジエチルエーテルに溶解し、塩酸のエーテル溶液を用いて処理した。得たる析



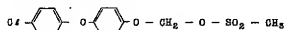
出物を、イソプロパノールとシクロヘキサンとの1:1容積比混合液中で抽出させ0.2M木炭で処理することにより精製し水に可溶性のペーヴェン色の粉末3gを得た。

調剤の融点-215℃

b 段階の収率-21.4%

## 例 30

2-(4-(4-クロルフェノキシ)-7-エノキシ)-エチルメシレート



6g (0.0227モル)の2-(4-(4-クロルフェノキシ)-7-エノキシ)-1-エタノール(コード番号ORL #0298)を11mlのピリジンに溶解した溶液中に、約10℃で、2.6g (0.0227モル)のメタンスルホンクロリドを3分間で注入し、次いで混合物を常温で1時間かき混ぜた。然る後反応混合物を水の上に注ぎ、塩酸液を用いてコンゴ赤の色に酸性化した。不溶解物質を酢酸エチルを用いて抽出し、得たる有機相を水洗し、乾燥

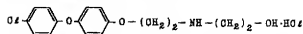
した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶液を蒸発させて、7.8gの白色粉末を得た。

調剤の融点-48℃

収率 - 約100%

## 例 31

N-オキシエチル-2-(4-(4-クロルフェノキシ)-7-エノキシ)-1-エチルアミンの塩塩(コード番号ORL #0298)。



前述の生成物7.8g (0.0227モル)と2-アミノエタノール13.8g (0.0227モル)との混合物を硫酸に170℃に加熱した。反応混合物を常温に戻し、水中に取出した。不溶解物質をジエチルエーテルを用いて抽出し、抽出物を水洗し、乾燥し、溶液を蒸発させて、水に不溶性の白色粉末6.33gを得た。

調剤の融点-98℃

この生成物6gを酢酸エチル中に取出し、塩酸のエーテル溶液で処理し、生成物をエタノールと

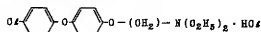
酢酸エチルの1:1容積比混合液からの抽出により精製し、白色小片状の塩酸塩3.6gを得た。これは200g/Lまで水に可溶性であった。

調剤の融点-141℃

収率 - 77.5%

## 例 32

N,N-ジエチル-2-(4-(4-クロルフェノキシ)-7-エノキシ)-エチルアミンの塩塩(コード番号ORL #0330)。



13.2g (0.073モル)の2-(N,N-ジエチルアミノ)-1-クロルエタン塩酸塩を20mlの水に溶解した溶液を、15g (0.068モル)のp-クロルフェノキシ-7-エノールと6.8g (0.157モル)の苛性ソーダ酸を20mlの水と20mlのエタノールに溶解し約60℃に維持した溶液中に、30分間で注入した。混合物を室温で1時間加熱し、エタノールを減圧下で蒸発した。水性相をジエチルエーテルを用いて抽出し、得たる有機相を中性となる

まで水洗し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で蒸発乾燥した。油状の残留物を塩酸のジエチルエーテル溶液中で処理し、20gの白色粉末を得た。これを酢酸エチルから再抽出させてコード番号ORL #0330の物質11gを得た。

調剤の融点-119℃

収率 - 74.3%

## 例 33

N-エタノール-2-(4-(4-クロルフェノキシ)-7-エノキシ)-2-メチル-1-プロピルアミンの塩酸塩(コード番号ORL #0311)。

7.8g (0.0386モル)のソジウムビス-(2-メトキシ-エトキシ)-水素化アルミニウムを20mlのベンゼンに溶解した溶液を、例38に記す如くして製造したコード番号ORL #0309のN-エタノール-2-(4-(4-クロルフェノキシ)-7-エノキシ)-2-メチル-1-プロピオンアミド9g (0.0237モル)を20mlの無水ベンゼンに溶解した溶液を室温の溶液中に30分間で注入し、室温をさらに30分間維持した。この混合物を苛性ソー

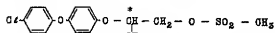
タ溶液を用いて加水分解し、有機相を揮発し、水洗し、乾燥した。溶液を蒸発させて橙色の油状物を得た。

この油状物を塩酸のジエチルエーテル溶液で処理し、得たる析出物をろ過により分離し、母液を蒸発させて未反応の出発物質アミドを回収した。析出物をさらに塩基に転化させ、次いで塩に転化させ、木炭(OKA)の存在下で酢酸エチルとエタノールの1:1混合液から晶出させることにより精製し、水に可溶性の白色粉末1.6gを得た。

調剤的融点-133℃

#### 例 34

(±)-2-(4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ)-プロピル メシレート



例27に記した如くして製造したコード番号URL #0300の(±)-2-(4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ)-1-プロパノール19.8g(0.07モル)を25mlのピリジンに溶解した約10℃の

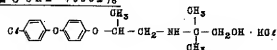
エーテルで抽出し、有機相を水洗し、乾燥した後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶液を蒸発させた後、8.7gの淡黄色の油状物を得た。この油状物の8.4gを酢酸エチル中に抽出し、塩酸のエーテル溶液で処理し、次いで酢酸エチルと水エタノールの7:2の容積比の混合液から晶出させることにより精製し、8.3gの白色小片を得た。これは水に200g/1まで可溶性であった。

調剤的融点-143℃

収率 = 86%

#### 例 35

(±)-N-(β-オキシ-α,β-ジメチルエチル)-2-(4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ)-1-プロピルアミンの塩酸塩(コード番号URL #0302)。



例34に記したメシレート13g(0.0363モル)と2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール22.8g(0.363モル)との混合物を連続的に170℃に加熱し

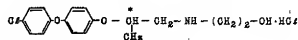
温度中に、8.1g(0.07モル)のメタンスルホンクロリドを投入した。反応混合物を常温で1時間かき混ぜ、氷上に注いだ。不溶解物質をジエチルエーテルを用いて抽出し、得たる有機相を希薄塩酸で洗浄し、乾燥し、溶液を蒸発させて、白色のペースト状残留物を得た。この残留物を石油エーテル中で固形化し、水に不溶性の白色粉末2.9gを得た。

融点70℃以下

収率-96.2%

#### 例 36

(±)-N-オキシエチル-2-(4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ)-1-プロピルアミンの塩酸塩(コード番号URL #0301)。



例34に記したメシレート10g(0.028モル)と2-アミノエタノール17g(0.280モル)との混合物を連続的に170℃に加熱した。反応混合物を常温に戻し、水中に取出した。不溶解物質をジエチル

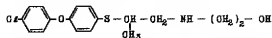
(物を) した。反応常温に戻し、水中に取出した。不溶解物質をジエチルエーテルで抽出し、得たる有機相を水洗し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶液を蒸発させ、12.7gの澄明な淡黄色の油状物を得た。この油状物12gを塩酸のジエチルエーテル溶液中で処理し、この生成物を酢酸エチルからの晶出により精製し、白色粉末11.2gを得た。これは水に200g/1まで可溶性であった。

調剤的融点-125℃

収率 = 86.2%

#### 例 37

(±)-N-オキシエチル-2-(4-(4-クロルフエノキシ)-フエニルチオ)-1-プロピルアミン(コード番号URL #0283)。



例26に記した如くして製造したコード番号URL #0282の(±)-2-(4-(4-クロルフエノキシ)-フエニルチオ)-プロパン

例26に記した如くして製造したコード番号URL #0282の(±)-2-(4-(4-クロルフエノキシ)-

シ)-フエニルチオ)-2-プロパノール8g(0.0271モル)を0.5mlのピリジンと20mlの無水ベンゼンに溶解した溶液中に、2.35ml(0.0326モル)の塩化チオニルを7分間で注入した。反応混合物を室温で1時間加熱し、水洗し、重炭酸カリウム溶液で洗浄した。乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶液を蒸発させて、水に不溶性の僅明な淡黄色の油状物8.03gを得た。

収 率 = 93%

b) コード番号 ORL #0283 の物質

前述の生成物7.95g(0.0234モル)と2-アミノエタノール7.75g(0.1270モル)との混合物を、1時間で順次170℃に加熱した。反応混合物をジエチルエーテルを用いて抽出し、これを水洗した。水性相を希薄塩酸溶液で抽出し、両相間の不溶性油状物は蒸発し、水中に抽出し、炭酸カリウムの存在下でジエチルエーテルを用いて抽出した。有機相を乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、0.1A木炭で処理し、溶液を蒸発させ、7.8gの黄色油状物を得た。この油状物の6gをさらに塩基ノ

収 率 = 93.3%

b) コード番号 ORL #0309 の物質

12g(0.0369モル)の前述の生成物を40mlの無水ベンゼンに溶解した溶液を、11.3g(0.1380モル)のエタノールアミンを20mlの無水ベンゼンに溶解した20~30℃の懸濁液中に、15分間で注入した。反応混合物を室温で1時間加熱し、次いで水、希薄苛性ソーダ溶液及び希薄塩酸溶液で順次に洗浄した。乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発し、溶液を有機相から蒸発させ、淡紫色の結晶状物を得た。これをジソプロピルエーテル中で晶出させ、0.1A木炭を用いて処理して精製し、水に不溶性の淡紫色粉末10.23gを得た。

昇降の融点 = 77℃

b) 段階の収率 = 79.5%

全体的収率 = 74%

例 39

N-(2-ジエチルアミノエタノール)-4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ-アセトアミドの塩酸塩(コード番号 ORL #0334)。

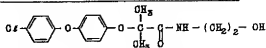
塩酸化により精製し、淡紫色の油状物8.75gを得た。これはpH3~7の水性塩酸溶液に可溶性であった。

b) 段階の収率 = 87.3%

全体的収率 = 83%

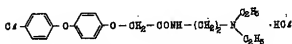
例 38

N-オキシエチル-2-(4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ)-2-メチル-プロピオンアミド(コード番号 ORL #0308)。



a) 2-(4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ)-メチル-プロピオニルクロリド

例 31 に記した如くして製造したコード番号 ORL #0308 の 4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ-イソブチル酸12g(0.0329モル)と塩化チオニル18.15ml(0.1960モル)との混合物を、室温で30分間加熱した。反応混合物をベンゼン中に抽出し、溶液を0.1A木炭の存在下で濾過し、減圧下で溶液を留去し、赤茶色の油状物12.3gを得た。



a) 4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ-アセチルクロリド

例 19 に記した如くして製造したコード番号 ORL #0333 の 4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ-酢酸8.3g(0.0298モル)と10.8ml(0.1500モル)の塩化チオニルとの混合物を、室温で30分間加熱した。反応混合物をベンゼン中に抽出し、溶液を減圧下で蒸発乾固し、8.7gのベージュ色の粉末を得た。

昇降の融点 = 64℃

収 率 = 98.3%

b) コー番号 ORL #0334 の物質

8.5g(0.0286モル)の前述の生成物を20mlの無水ベンゼンに溶解した溶液を、16.6g(0.1430モル)の N,N-ジエチル-エチレンジアミンを20mlの無水ベンゼンに溶解した20~40℃の溶液中に15分間で注入した。反応混合物を室温で30分間加熱し、次いで水洗した。乾燥し、有機相から

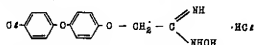
をメルのコ-プタノール中に懸濁した懸濁液に、全量を一時に添加した。混合物を還流温度で1時間加熱し、プタノールを蒸発し、残留物を水中に取出し、不溶物重量をジエチルエーテルを用いて抽出した。有機相を水洗し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を蒸発させ、得た残留物を高減のジソプロピルエーテルで洗浄して精製し、輝く白色の針状物10gを得た。

b 段階の収率 = 94.5%

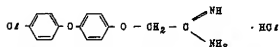
全体的収率 = 93%

## 4 - ( 4 - クロルフェノキシ ) - フェノキシ -

40337 }。



5.379 (0.0772モル) のヒドロキシルアミン塩酸塩と 7.739 (0.0772モル) の重炭酸カリウムを 8 ml の水中に懸濁した懸濁物を、例 29a) に記した如くして製造した 4-(4-クロルフェノキシ)



例 29a) に応じたようにして製造した 4-(4

αクロルフェノキシ)-フェノキシ-アセトニトリルは $\delta$  (0.0377 モル) と 3.7 ml (0.0637 モル) の無水エタノールを73 ml の無水ブチルエーテルに溶解した溶液を約-5℃に保ち、乾燥した塩化水素ガスの流れを2時間通した。然る後反応混合物を2時間約2℃に保ち、次いで19.25 g の白色粉末を反応液より分離した。

瞬間的凝点—約  $14.5^{\circ}\text{C}$ 

收 率 = 97.5%

10 g (0.0292 モル) の前述の生成物を 100 ml の無水エタノールに溶解した約 10℃ の溶液中に、 $\text{NH}_3$  の流れを 1 時間通した。反応混合物を常温で 4 時間かき混ぜ、次いで減圧下で蒸発乾燥した。残留物をジエチルエーテルで洗浄して揮発した溶

## 4 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - フェノキシ -

アセトアミジン塩酸塩 (コード番号 URL #0338)。

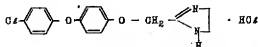
8.55 g の白色粉末を得た。この粉末の 7.55 g を  
イソプロパノール中の晶出と OXAM 木炭を用いる  
処理とにより再び精製し、水に可溶性の白色生  
物 6.05 g を得た。

融化的熔点 - 166 °C

も段階の収率 = 75.5%

$$2 = \{ 4 - ( 4 - \text{クロルフェノキシ} ) - \text{フェノ}$$

キシ) - メチル -  $d^2$  - イミダゾリン塩酸塩(コード



メ  $\beta$  (0.0175 モル) の酢酸  $\alpha$  の生成者と 1.23  
メ (0.0184 モル) のエチレンジアミンとを 40 ml の  
無水エタノール中に溶解し、濃度温度に  
は 50 度未満に加熱した。エタノールを減圧にて逐次し、  
残留物を希薄硝酸ソーダ溶液中に取出し、不溶解  
物質をジエチルエーテルを用いて抽出した。溶液  
の蒸発後に得た生成物をジソプロピルエーテル  
中に溶解し、より得出し、水に不溶性の白色粉末

8.8 gを得た。

融解点 = 117°C

この粉末 3.8 g を酢酸エチルで塩酸のエーテル溶液を用いて処理し、熱水に可溶性の白色粉末 3.8 g を得た。

融解点 = 146°C

収 率 = 80.5%

以下の例は次の一般式

$\text{HO}-\text{NR}_0-\text{Ar}-\text{SOx}-(\text{CH}_2)_n-\text{SOx}-\text{Ar}-\text{NR}_0-\text{HO}$   
で表わされるビス-((N-オキシアルキル)-アミノ-アルキルチオ)-アルカン酸に属する遊離塩基とI式( R-OOR)の鹽から、a) 鹽との付加塩(例 43 ~ 45 と例 47 ~ 48 とを比較)と、b) エステル(例 46 を比較)との製造を説明する。

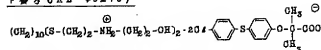
さらに説明すると、使用した鹽は、例 43 と 46 には例 17 に記したコード番号 ORL #0201 のもの、例 44 には例 3 に記したコード番号 ORL #0239 のもの、例 45 には例 6 に記したコード番号 ORL #0228 のもの、例 47 には例 18 に記したコード番号 ORL #0202 のもの、例 48 には例 5 に記した

コード番号 ORL #0246 のものである。

例 45 ~ 48 に用いた遊離塩基は、6, 17-ジチア-3, 20-ジアザ-1, 22-ドコサジオールであり、これは二塩基性でコード番号 LL 1770 と命名された。

#### 例 43

6, 17-ジチア-3, 20-ジアザ-1, 22-ドコサジオールのジ-p-(p-クロルフェニルチオ)-フェノキシ-イソブチレート(コード番号 ORL #0240)



6.95 g (0.02 モル) の p-(p-クロルフェニルチオ)-フェノキシ-イソブチレートを 20 ml の無水エタノールに溶解した高温溶液を、3.8 g (0.01 モル) の 6, 17-ジチア-3, 20-ジアザ-1, 22-ドコサジオール(コード番号 LL 1770 の遊離塩基)を 20 ml の無水エタノールに溶解した高温溶液中に注入した。混合物を常温で 2 時間かき混ぜ、次いで溶液を減圧留去した。残留物をアセ

トニ

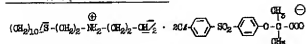
トニトリルで洗浄して、水に不溶性であるがアルコールに可溶性の淡いベージュ色の粉末 8.9 g を得た。

融解点 = 75°C

収 率 = 82%

#### 例 44

6, 17-ジチア-3, 20-ジアザ-1, 22-ドコサジオールのジ-p-(p-クロルフェニルチオ)-フェノキシ-イソブチレート(コード番号 ORL #0241)



6.6 g (0.0186 モル) の p-(p-クロルフェニルチオ)-フェノキシ-イソブチレートを 20 ml の無水エタノールに溶解した高温溶液を、3.3 g (0.0093 モル) の 6, 17-ジチア-3, 20-ジアザ-1, 22-ドコサジオールを 20 ml の無水エタノールに溶解した高温溶液中に注入した。混合物を常温で 2 時間かき混ぜ、次いで溶液を減圧下で留去した。残留物をアセトニトリルで洗浄した

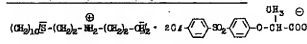
後、水に不溶性で高温アルコールに可溶性の淡いピンク色の粉末 9.9 g を得た。

融解点 = 137°C

収 率 = 95%

#### 例 45

6, 17-ジチア-3, 20-ジアザ-1, 22-ドコサジオールのジ-(±)-2-(p-(p-クロルフェニルチオ)-フェノキシ)-プロピオネート(コード番号 ORL #0242)



5.10 g (0.0130 モル) の (±)-2-(p-(p-クロルフェニルチオ)-フェノキシ)-プロピオン酸を 20 ml の無水エタノールに溶解した高温溶液を、2.8 g (0.0075 モル) の 6, 17-ジチア-3, 20-ジアザ-1, 22-ドコサジオール(コード番号 LL 1770 の遊離塩基)を 20 ml の無水エタノールに溶解した高温溶液中に注入した。反応体を逆触媒反応に分離した後、溶液を減圧下で留去した。次いで結晶状残留物をアセトニトリ

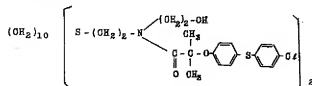
ルを用いて洗浄し、水とアルコールに不溶性の白色粉末7.8gを得た。

融点 149 ~ 150℃

収率 78.3%

例 45

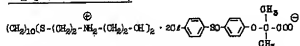
3, 20-ジ[p-(p-トルフェニルチオ)  
フェノキシ-イソブチリル]-8, 17-ジチア-  
3, 20-ジアザ-1, 22-ドコサジオール(コード番号  
ORL #023#)



a) p-(p-トルフェニルチオ)-フェノキシ-イソブチリル クロリド

15g (0.0465 モル) の p-(p-トルフェニルチオ)フェノキシ-イソブチル と 14.73 ml (0.2320 モル) の過酸化水素との混合物を室温で 10 分間加熱した。反応混合物をベンゼン中に取出し

ドコサジオール のジ-(4-(4-クロルスル  
フィニル))-フェノキシ-イソブチレート (コード  
番号 CRL #02#2)



6.77g (0.02 モル) のコード番号 ORL #0202 の物質を 35 ml のエタノールに溶解した高温溶液を、3.8g (0.01 モル) の 5, 17-ジチア-3, 20-ジアザ-1, 22-ドコサジオールを 25 ml のエタノールに溶解した高温溶液に注入した。混合物を常温で 30 分間加熱し、次いで溶液を減圧下で蒸発させた。残留物をジイソプロピルエーテル中で固形化した後、水に不溶性でアルコールに可溶性の白色粉末 10.4 g を得た。

融点 約 85℃

収率 98.5%

例 48

5, 17-ジチア-3, 20-ジアザ-1, 22-ドコサジオールジ-(±)-(2-(4-クロルスル  
フェニルチオ)フェノキシ)-プロピオネート(コ

特開昭51-125228(22)

の後、溶液を水酸の存在下で蒸発し、溶液を蒸発させて、褐色の油状物 14 g を得た。

収率 100%

b) コード番号 ORL #023# の物質

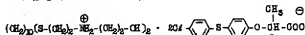
前述した如くして得た酸クロリド 17 g (0.030 モル) を 30 ml のクロロホルムに溶解した溶液を、7.5 g (0.025 モル) の 5, 17-ジチア-3, 20-ジアザ-1, 22-ドコサジオール(コード番号 LIL 1770 の遊離塩基)と 5 g (0.030 モル) のトリエチアミンを 75 ml のクロロホルム中に懸濁した 0℃ の懸濁液中に 30 分間注入した。反応混合物を常温で一晩かき混ぜた後、水、希薄塩酸溶液及び重炭酸カリウム溶液を用いて順次に洗浄し、次いで溶液を減圧下で蒸発させ、濃厚な褐色の油状物 22 g を得た。この油状物の 15 g をシリカゲル上でクロマトグラフィを通して精製し、水に不溶性の澄明な褐色の油状物 7.7 g を得た。

全体の収率 45%

例 47

5, 17-ジチア-3, 20-ジアザ-1, 22-

-ド番号 CRL #02#7)



4.62g (0.015 モル) のコード番号 ORL #0246 の物質を 20 ml の無水エタノールに溶解した高温溶液を、2.8g (0.0075 モル) の 5, 17-ジチア-3, 20-ジアザ-1, 22-ドコサジオールを 20 ml の無水エタノールに溶解した高温溶液に注入した。反応物を接触状態に 15 分間置いた後、溶液を減圧下で蒸発させた。次いで残留物をアセトニル中で固形化し、水に不溶性でアルコールに可溶性の白色粉末 7.2 g を得た。

融点 約 70℃

収率 96.5%

一方では脂質不全の (hypolipidaemic) 脂性質及びコレステロール不全の (hypo-cholesterolaemic) 脂性質に関し、他方では抗凝集の脂性質に関し、行なつた薬理学的試験結果を要約して次に記す。

次記の種々なウイスターラットのラットを研究することにより、脂質不全の作用とコレステロール不全の作用を示した。

A. 通常の食餌 (抑制率  $\approx 100\%$ ) を食べるラットのラット。

B. 高脂質の食餌 (抑制率  $\approx 0\%$ ) を食べるラットのラット。

C. 高脂質の食餌 B と共に脂血症正常化作用を有する参考製品即ちリパロン (2-(p-クロルフェニル)-2-メチル-プロピオン酸エチル) 0.1g/ラットを毎日処方して食べるラットのラット。

D. 高脂質の食餌 B と共に脂血症正常化作用を有する他の製品即ちコード番号 LL1558 の物質 (1, 10-ビス-(2-オキシエチル-チオ)-デカン) 0.1g/ラットを毎日処方して食べるラットのラット。

E. 高脂質の食餌 B と共に 10 mg/ラット及び 25 mg/ラットが必要の場合にはさらに多量の処方量を食べるラットのラット。

次記のものにより誘起された血小板の凝集の曲線を特徴づけるパラメーターを研究することにより、抗凝集作用を示した。

a) コラーゲンによるとき

凝集の抑制 (これは透過率  $\approx 50\%$  に相当する)、潜伏期間及び速度を研究。

b) ADP によるとき

凝集の抑制即ち透過率を研究。

脂質不全の作用及びコレステロール不全の作用に関するコード番号 ORL40201 の例 17 の製品とコード番号 ORL40202 の例 18 の製品の試験結果を次の第 2 表に示す。

両表はこれ等の製品は、0.025g/ラットの処方量でも参考の 2 製品の 0.1g/ラットの処方量に匹敵する活性を夫々有する為、脂質不全及びコレステロール不全に対する極めて活性な薬剤であることを示している。

抗凝集剤として 1/AM の ADP と、コラーゲン及び 1/AM に希釈した動物を用い、単一のウイスターラットの血に対する若干の製品の抗凝集作用の結果を、後の第 3 表に示す。

第 2 表

食餌と製品は経口投与	全脂質		全コレステロール	
	B/1	抑制率 %	B/1	抑制率 %
通常食餌	3.08	100	0.81	100
高脂質食餌	11.6	0	4.62	0
高脂質食餌+リパロン 0.1g/ラットを毎日処方	10.4	14	4.18	11
高脂質食餌+コード番号 LL1558 の製品 0.1g/ラットを毎日処方	7	56	2.22	63
高脂質食餌+コード番号 ORL40201 の製品 0.025g/ラットを毎日処方	7.7	43	2.6	48
高脂質食餌+コード番号 ORL40201 の製品 0.0102g/ラットを毎日処方	9	30	3.28	38
高脂質食餌+コード番号 ORL40202 の製品 0.025g/ラットを毎日処方	7.08	53	2.38	59
高脂質食餌+コード番号 ORL40202 の製品 0.0102g/ラットを毎日処方	9.28	27	3.64	26

第 3 表

製品は経口投与 の目的は 製品コード番号 参照	経口処方量 (mg/kg)	処理期間 (H)	ADP 誘起				
			コラーゲン誘起				
			潜伏期間	遅延	抑制率	透過率	抑制率
2	ORL40258	100	4	+18分	-22%	-47%	-46%
7	ORL40251	200	4	+23分	-21%	0%	0%
10	ORL40271	100	4	+1.5分	-80%	-28%	-88%
11	ORL40272	100	4	+16分	0%	0%	-20%
12	ORL40274	100	4	+5分	0%	0%	-80%
14	ORL40276	100	4	+23分	-13%	-31%	-80%

第3表の結果は、試験した製品が抗凝集剤であり、その中でも興味ある製品はコード番号 CRL 40238(例2)、CRL 40276(例14)及び特に CRL 40271(例10)であり、これがラットに0.1g/kgの処方量で抗凝集作用以外に脂質不全的作用(全脂質:抑制率33%)とコレステロール不全的作用(コレステロール:抑制率54%)とを発揮することを示す。

本発明の他の製品の抗凝集試験の結果と、脂質不全的作用とコレステロール不全的作用の試験結果とを、次の表に示す。表中の記号は次のものを示す。

- 活性なし
- + かなりの活性
- ++ 強い活性
- +++ 極めて強い活性

第4表

製品の下記 の形で製造	製品コード番号	ラットへの毎日の試験的 投与投与量	抗凝集作用	脂質不全的作用及びコレステ ロール不全的作用
8	CRL 40233	4日間 100 mg/kg	試験せず	全 脂 質: -40% コレステロール: -40%
16	CRL 40333	4日間 100 mg/kg	++	全 脂 質: -44% コレステロール: -60%
23	CRL 40293	5日間 50 mg/kg	+(6)	全 脂 質: -40% コレステロール: -10%
24	CRL 40310	4日間 100 mg/kg	-	全 脂 質: -20% コレステロール: -32%
25	CRL 40312	4日間 100 mg/kg	+	-
26	CRL 40292	4日間 100 mg/kg	+	-
27	CRL 40300	4日間 100 mg/kg	+	-
28	CRL 40332	4日間 100 mg/kg	+	-
29	CRL 40317	4日間 100 mg/kg	+	全 脂 質: -37% コレステロール: -55%
31	CRL 40295	4日間 100 mg/kg	+++	全 脂 質: -19% コレステロール: -35%
31	CRL 40295	4日間 200 mg/kg	+++	全 脂 質: -23% コレステロール: -37%
32	CRL 40330	4日間 100 mg/kg	+	全 脂 質: -13% コレステロール: -13%
37	CRL 40283	4日間 200 mg/kg	+	試験せず
39	CRL 40334	4日間 100 mg/kg	+++	全 脂 質: -17% コレステロール: -17%
42	CRL 40222	4日間 100 mg/kg	+	-

注: 4日間100mg/kgの処方量では+++



コード番号 ORL40293 (例 23) の物質を用いて行なった他の薬理学的試験の結果を次に記す。

#### 毒性

雄のマウスに対する経口投与時の LD-50 値は 2050 mg/kg であった。雄のラットに対する経口投与時の LD-0 値は 600 mg/kg より大であった。

さらにコード番号 ORL40293 の製品は充分に許容される物質であることを見出した。1 バッチ 3 匹の絶食したラットにこの製品 1 g/kg を咽喉から投与し、投与後 4 時間目にこのラットを殺して検査したところ、胃及び十二指腸には潰瘍又は炎症は全く生じていなかった。

#### 心臓血管系の活性

3 匹の麻酔した犬をこの試験に用いた。製品はガム板のような懸濁液として十二指腸内へ投与した。

胸腔を閉じ自発呼吸する 2 匹の犬に、コード番号 ORL40293 の製品を 100 mg/kg 投与し、1.5 ～ 2 時間後 200 mg/kg を投与した。2 時間の観察の間に、動脈血圧、脈搏、左心室圧力、dp/dt、腎臓と股

の動脈流速及び呼吸数等のパラメーターの測定値には変化が生じなかった。

胸腔を開いた 1 匹の犬にコード番号 ORL40293 の製品を 100 mg/kg 投与し、1 時間後 200 mg/kg 投与した。2 時間の観察の間に、動脈血圧、脈搏、左心室圧力、dp/dt、大動脈流速、左心室の作動、冠状動脈流速等のパラメーターの測定値には変化が生じなかった。

これ等の動物においてはノルアドレナリン、アセチルコリン、タイラミン、DMPP、ヒスタミン又はセロトニンの注射の効果は不変であり、同様のことが動脈の閉塞の効果と迷走神経の中央末端及び周辺末端の刺激効果についても言えた。

この製品は第 4 表に示すように 10 mg/kg を経口投与した場合、良好な脂質不飽和及びコレステロール不全の活性を有する。さらに 10 mg/kg を毎日経口投与した場合、3 ～ 4 日の投与後の全脂質とコレステロールの減少は 25% であった。

臨床試験はこれ等の薬理学的試験を確固することと可能とした。即ち、人に對し、コード番号

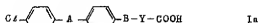
ORL40293 (例 23) の製品をゼラチンで被覆した有効成分 400 mg を含有する小粒の形で、1 日 2 回毎回 2 粒づつの割合で投与したところ、循環系病氣特に脂質異常の治療に良好な結果を示した。

210 ～ 500 mg の活性成分を含有する錠剤の形のコード番号 ORL40317 (例 24) の製品とコード番号 ORL40293 の製品を、人に心臓血管の偶発事故の防止の為に投与したところ、充分に許容され、特に冠状動脈不全の治療のときに許容された。

コード番号 ORL40271 (例 10) の製品は、200 ～ 400 mg の活性成分を含有する小粒をゼラチンで被覆したものを毎日 1 ～ 2 粒投与した場合、人に對し充分に許容され、また循環系病氣の治療に有効であった。

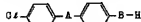
本発明の実施に當つては以下の諸項を実施上の条件とすることができる。

#### (1) 次の一般式



(式中の A は O, S, SO または SO<sub>2</sub> を示し、B は O

を示し又は B は A が O を示す場合には S を示し、Y は CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>) または C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> を示す) で表わされる化合物及び有機塩基とのその付加塩を製造する為特許請求の範囲第 1 項記載の方法を実施するにあたり、次の一般式

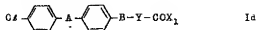


(式中の A 及び B は前述したと同じものを示す) で表わされる化合物を、次の一般式



(式中の Y は前述したと同じものを示す) で表わされる臭素化合物と反応させ、得たるエステルを加水分解すること。

#### (2) 次の一般式



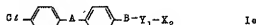
(式中の A は O, S, SO または SO<sub>2</sub> を示し、B は O を示し又は B は A が O を示す場合には S を示し、Y は CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>) または C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> を示し、X<sub>1</sub> は NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> または

$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  を示し、又は  $X_1$  は次の一般式

$$\text{Bo}-\text{NRo}-\text{Ao}-\text{So}_x-(\text{CH}_2)_n-\text{So}_x-\text{Ao}-\text{NRo}-\text{Bo}$$

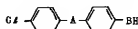
(ただし、Bo は  $\text{C}_2\sim\text{C}_6$  のオキシアルキル又は  $\text{C}_2\sim\text{C}_6$  のジオキシアルキルを示し、Ao は  $\text{C}_2\sim\text{C}_6$  アルキレンを示し、Ro は H、アルキル、アシル又は Bo を示し、x は 0、1/2 又は 3 を示す) で表わされるビス-[(N-オキシアルキル)-アルキル-アルキルチオ]-アルカンから生成するアミド基を示す) で表わされる化合物及びその酸付加塩 (1d 式で  $X_1$  が  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  又は  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  を示す場合) を製造する為特許請求の範囲第1項記載の方法を実施するに当たり、前記第(1)項記載の方法により得た酸をその酸塩化物として、一般式  $\text{BX}_1$  (ただし  $X_1$  は上述したと同じものを示す) で表わされるアミンと反応させること。

(3) 次の一般式



(式中の A は O, S, SO 又は  $\text{SO}_2$  を示し、B は O を示し又は B は A が O を示す場合には S を示し、

X は  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$  又は  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$  を示し、 $X_2$  は  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{NHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$  又は  $\text{NEtCH}(\text{CH}_3)_2$  を示す) で表わされるアミン及びその酸付加塩を製造する為特許請求の範囲第1項記載の方法を実施するに当たり、次の一般式



(式中の A 及び B は前述したと同じものを示す)

で表わされるジフェニル誘導体を、次の一般式



(式中の  $\text{Y}_1$  及び  $\text{X}_2$  は前述したと同じものを示す)

で表わされるクロールアルキルアミンと反応させること。

## 6. 添付書類の目録

- (1) 明 細 書 1 通  
特許請求の範囲 1 通  
(2) 願 書 附 本 1 通  
(3) 委 任 状 1 通 (原本及訳文)  
(4) 優先権証明 書 3 通 (原本及訳文) (追補)

## 7. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

(1) 発明者

住 所 フランス国 75014 パリ リュ ド ランゴ 3  
氏 名 ルイ ラフオン

(2) 代理人

居 所 〒100 東京都千代田区西が根 3 丁目 2 番 4 号  
青山ビルディング 7 階 電話 (03) 2241 番 (代電)  
(7305) 氏 名 弁理士 杉 村 興 作

## 手 続 補 正 書

昭和 50 年 11 月 8 日

## 特許庁長官 審 査 英 雄 殿

### 1. 事件の表示

昭和 50 年 特 許 願 第 17387 号

### 2. 発明の名称

ジアリール化合物の製造方法

### 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名 称 ラボラトワール・エル・ラフオン

### 4. 代理人

〒100 東京都千代田区西が根 3 丁目 2 番 4 号  
青山ビルディング 7 階 電話 (03) 2241 番 (代電)

(0925) 弁理士 杉 村 曉 秀

外 1 名

### 6. 補正の対象 願書中優先権主張の欄

### 7. 補正の内容 (附記の通り)

優先権主張の欄の出願番号第 1587/74 号を  
第 1587/78 号に訂正します。

収入

印紙

(¥4,000)

優先権主張			
英	国	1974年9月30日	48887/74号
英	国	1976年3月16日	1667/76号
フランス	国	1976年3月24日	7502307号

(訂正) 特許願 (D) (特許請求の範囲(主し書)の記載による特許出願)

昭和50年9月30日

特許庁長官 青 藤 英 雄 殿

## 1. 発明の名称

カゴアブ セイゾウのわく  
ジアルール化合物の製造方法

## 2. 特許請求の範囲に記載された発明の数

## 3. 発明者

住所 フランス国75011パリ アベニュー ド ラ  
レブリタ76  
氏名 ビクトル・ラフォン

(ほか2名)

## 4. 特許出願人

住所 フランス国95700 メゾン-アルフォル リュ  
ジエルク・メデリタ1  
名称 ラボワトル・エル・ラフォン  
代表者 ルイ・ラフォン  
国籍 フランス国

## 5. 代理人

住所 〒100 東京都千代田区豊が崎3丁目2番4号  
豊山ビルディング7階 電話(581)2241番(代電)(5825) 氏名 弁護士 杉 村 曉 秀  
(ほか1名)

## 6. 添付書類の目録

- (1) 明 細 書 1 通  
(2) 図 面 1 通  
(3) 願 書 附 本 1 通  
(4) 委 任 状 1 通 (原本及訳文)  
(5) 優先権証明書 ⑤は通(原本及訳文)(送達)

特開昭51-125228(27)

## 7. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

## (1) 発明者

住所 フランス国75016 パリ リュ ド ラルガニ  
氏名 ルイ・ラフォン

## (2) 代理人

住所 〒100 東京都千代田区豊が崎3丁目2番4号  
豊山ビルディング7階 電話(581)2241番(代電)

(7265) 氏名 弁護士 杉 村 興 作

庁内整理番号 7043 44 5921 44

7043 44 6617 44

7043 44 6617 44

7043 44 6617 44

7043 44 5921 44

庁内整理番号

## ⑤2日本分類

30 9126.15

30 9126.2

30 9127.1

30 9128.1

30 9133.21

30 9133.311

30 9133.4

30 9133.6

30 H322.3

30 H43

⑤1 Int. Cl.<sup>3</sup>

C07C143 68

C07C147 10

C07C147 107

C07C147 12

C07C147 14

C07D233 22

C07D275 08

C07D275 10

A61K 31 09

A61K 31 10

A61K 31 13

A61K 31 155

A61K 31 16

A61K 31 19

## ⑤2日本分類

⑤1 Int. Cl.<sup>3</sup>

A61K 31 215

A61K 31 415

